Aus der II. Medizinischen Universitäts-Klinik der Charité in Berlin :: Direktor: Prof. Dr. G. von Bergmann

Der Einfluß der Kälte auf den Kohlehydratstoffwechsel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Konstantin Samaras

aus Pylos (Peloponnes) Griechenland

Tag der Promotion: 22. April 1939

Druck: Buchdruckerei Hanns Michel, Berlin NW 7, Marienstraße 11

M 12

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

*

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Priv. Doz. Dr. Karl Brentano
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

ΤΗ ΜΝΗΜΗ ΤΟΥ ΠΑΤΡΟΣ ΜΟΥ

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550804_0064

Zahlreiche Krankheiten sind die Folge einer Einwirkung von Kälte. So weiß die ärztliche Erfahrung, daß es auf dem Boden eines Käiteschadens zu entzündlichen Erkrankungen der Luftwege, der Nieren, zu Gelenkrheumatismus usw.kommen kann. Auf welchem Wege aber der Kälteschaden zu diesen Erkältungskrankheiten führt, ist uns noch nicht bekannt. Wegen der erheblichen praktischen Bedeutung der Abkühlung als krankmachender Ursache interessierte es uns, den ursächlichen Zusammenhang zwischen Kälte und Erkältungskrankheiten zu untersuchen. Die Vermutung liegt nahe, daß die primäre Folge der Kälte im Organismus krankhafte Veränderungen des Stoffwechsels sind und daß erst sekundär auf derem Boden die eigentlichen Erkältungskrangheiten sich entwickeln.

In der Tat weiß man schon lange, daß schon kurzdauernde Kälteeinwirkung zu Störungen im Stoffwechsel führt. Claude Bernard (2) hat wohl als Erster den Einfluß der Kälte auf den Kohlehydratstoffwechsel untersucht. Er fand, daß Tiere beim Eintauchen in kaltes Wasser unter Absinken der Körpertemperatur bis auf 20° zugrundegehen, wobei es anfänglich zu einer Vermehrung des Leberzuckers und nachher zu völligem Verschwinden desselben kommt. Araki (1) hat Kaninchen in Schnee eingegraben, sodaß nur der Kopf herausragte. Wenn die Körpertemperatur bis auf 26° abgesunken war, kam es zum Auftreten von Zucker, Milchsäure und Eiweiß im Harn. Araki hat als Erster von einem Kältediabetes gesprochen. Er führte diese Erscheinungen auf einen von ihm vermuteten Sauerstoffmangel infolge der Abkühlung zurück. Auch Palladin (24) sah nach intensiver Abkühlung bei Kaninchen geringe Mengen von Zucker im Urin.

Es ist begreiflich, daß der Kältegylkosurie auch eine Hyperglykämie entsprechen muß. Embden, Lüthje und Liefmann (12) fanden schon unter ganz physiologischen

Bedingungen bei Hunden eine Abhängigkeit des Blutzuckerspiegels von der Außentemperatur: Bei einer Temperatur bis +3° stieg der Blutzucker auf 0,103 % an, um bei einer Temperatur von +32° auf 0,057 % herunterzugehen. Allerdings konnten die Embden'schen Versuche von anderen Nachprüfern nicht bestätigt werden. (Oppler und Rona (23), Senator (30), Rolly und Oppermann (28), Löwy (20). Geiger (15) machten die gleichen Versuche wie Embden bei gesunden Kaninchen und sahen keine Veränderung des Blutzuckers durch Herabsetzung der Außentemperatur auf + 1°. Erst wenn er bei seinen Tieren die Wärmeregulation durch Abrasieren des Rückenfells beeinträchtigte, kam es zu deutlicher Kältehyperglykämie beim Aussetzen an die kalte Aussenluft. Freund und Marchand (13) sahen bei Abkühlung von Kaninchen ebenfalls ein Ansteigen des Blutzuckers. Stämmler (33) hat außer bei Kaninchen die gleiche Erscheinung bei Ratten und Moracci (22) bei Tauben beobachten können. Jedoch haben beide Autoren die Kältehyperglykämie nicht regelmäßig gefunden, sondern manchmal auch normalen oder sogar erniedrigten Blutzucker. Auch die Anwendung von Kühlgiften (29) führt bei Kaninchen zu Hyperglykämie. In der Tat muß man ja auch ein Ansteigen des Blutzuckers erwarten, wenn die verschiedenen obengenannten Beobachtungen über die Glykosurie nach Kälte richtig sind.

Umgekehrt wird aber auch Hypoglykämie als Kältefolge beschrieben. Außer Stämmler und Moracci haben Silvette und Britton (31) bei Katzen einen herabgesetzten Blutzuckerspiegel gefunden, die sie naßgemacht und für 1-3 Stunden einer Außentemperatur von +5° ausgesetzt hatten. Ob es zu Hyper- oder Hypoglykämie kommt, hängt offenbar von der Widerstandsfähigkeit des Organismus bzw. von der Körperverfassung ab. Dafür sprechen die Untersuchungen von Tulio (34), der fand, daß jene Kaninchen, bei denen durch Abkühlung die Körpertemperatur schnell bis auf 21° absank, eine Hypoglykämie bekamen und dabei starben, während die Tiere, bei denen die Körpertemperatur nur langsam und nicht unter 25° herunterging, eine Hyperglykämie hatten und sich von dem Eingriff wieder erholten. Es erscheint uns nicht ausgeschlossen, daß die Höhe des Blutzuckerspiegels bei Abkühlung lediglich von dem Glykogengehalt der Leber abhängt: Bei hohem Glykogengehalt dürfte es wohl zu langdauernder Hyperglykämie kommen. Bei niedrigem Glykogengehalt wird wohl der von der Leber ausgeschüttete Zucker bald ver-

brannt sein, ohne daß ihn die Leber wieder ersetzen kann, und die Folge muß eine Hypoglykämie sein. Deswegen ist, wie wir glauben, die primäre Wirkung der Abkühlung offenbar immer eine Hyperglykämie, während es erst sekundär bei ungenügender Glykogenfüllung der Leber oder bei besonders lange dauernder Kälteeinwirkung durch Verbrauch des Leberglykogens zu einem Absinken des Blutzuckers kommt. So ist offenbar auch die Beobachtung Wertheimer's (35) zu erklären, der bei Ratten nach möglichst langem Aufenthalt im Eiskasten gewöhnlich ein starkes Absinken des Blutzuckers fand.

Hyperglykämie und Glykosurie sind der Ausdruck einer Ausschüttung von Leberglykogen. In der Tat haben Silvette und Britton (10) bei ihren Katzen eine Abnahme des Leberglykogens gefunden. Wertheimer (10) hat einen ähnlichen Schwund des Leberglykogens bei trächtigen Ratten und Meerschweinchen gesehen, die er bis zu 20 Stunden kalter Luft im Eisschrank ausgesetzt hatte. Auch Glässner (17) findet histologisch eine Abnahme des Leberglykogens (und Muskelglykogens). Da sich aber mikroskopisch der Glykogengehalt der Leber naturgemäß nicht zuverlässig quantitativ bestimmen läßt und da der Autor außerdem die Probeexcision aus der Leber in Narkose vornahm, die allein schon einen Glykogenschwund machen kann, so sind seine Versuche nicht zuverlässig zu verwerten. Auch stehen in direktem Widerspruch zu den genannten Ergebnissen die Untersuchungsbefunde von Boehm und Hoffmann (3), die Katzen aufbanden und sie kalter Luft aussetzten. Dabei kühlen die Tiere schnell ab, sodaß nach 12 Stunden die chemische Wärmeregulation nicht mehr ausreicht und die Temperatur abzusinken beginnt. Wenn die Abkühlung durch energische Wärmeentziehung sehr rasch erfolgte, so sahen Boehm und Hoffmann die Kohlehydrate aus der Leber nicht verschwinden, auch wenn die Körpertemperatur unter 33° heruntergegangen war. Sie fanden erst dann eine völlige Aufzehrung der Kohlehydrate, wenn die Abkühlung langsam und über längere Zeit verlief. Zwar sind diese Untersuchungen mit alter Technik angestellt worden, die heutigen Ansprüchen nicht mehr genügt. Trotzdem ergeben sich aus ihnen Widersprüche zu den obengenannten Arbeiten, sodaß das Verhalten des Leberglykogens unter dem Einfluß von Kälte nicht restlos geklärt scheint.

Wenn Kälte wirklich zu einer Ausschüttung des Leberglykogens führt, so ist es nicht unwahrscheinlich, daß dabei auch das Muskelglykogen in gleicher Weise angegriffen wird.

Daß das in der Tat der Fall ist, dafür sprechen ja offenbar die oben schon erwähnten Beobachtungen von Boehm und Hoffmann (3). Aber auch andere Autoren sahen eine erhebliche Abnahme des Muskelglykogens als Folge von Abkühlung. Wertheimer fand bei je drei trächtigen Ratten und Meerschweinchen nach mehrstündigem Aufenthalt in einem Eiskasten (bis zu 20 Stunden) neben dem schon erwähnten Glykogenschwund in der Leber eine ganz außerordentliche Verminderung des Muskelglykogens bis auf 0. Silvette und Britton (31) sahen bei ihren Katzen außer der schon besprochenen Abnahme des Leberglykogens eine Herabsetzung des Glykogengehalts der Muskelatur. Lusk (21) meint, daß auch beim gesunden Menschen während der Kälteschauer in einem kalten Bade das Glykogen sehr rasch verbrannt wird.

Während also Untersuchungen über das Verhalten des Muskelglykogens unter dem Einfluß der Kälte nur in geringer Zahl vorgenommen sind und in ihren Ergebnissen nicht ganz zuverlässig erscheinen, sind allerdings einige Symptome zuverlässig sichergestellt und oft bestätigt, die doch in dem Sinne sprechen, daß jede Kälteeinwirkung zu einem schnellen Glykogenschwund der Muskulatur führen muß. Dazu gehört die Milchsäureausscheidung im Harn. Denn die Hauptquelle eines vermehrten Auftretens von Milchsäure in den Körperflüssigkeiten ist ja das Muskelglykogen, das unter dem Einfluß diastatisch wirkender Kräfte bis zur Milchsäure abgebaut wird, genau wie unter dem gleichen Einfluß das Leberglykogen zu Traubenzucker zerfällt. Durch einen solchen Glykogenzerfall in der Muskulatur ist offenbar die von Araki (1) zuerst beobachtete Lactazidurie bei abgekühlten Kaninchen zu erklären. Auch v. Fürth (14) fand eine starke Milchsäureausscheidung nach Kälteeinwirkung und konnte feststellen, daß die Größe derselben von den Kohlehydratbeständen der Versuchstiere abhängig war. Vor dem Versuch mit Traubenzucker gefütterte Kaninchen hatten eine besonders hohe Milchsäureausscheidung, während bei Hungertieren jede Milchsäureausscheidung ausblieb. Auch bei Menschen tritt nach Abkühlung reichlich Milchsäure im Harn auf, wie Glässner (17) neben einer Glykosurie bei Personen beobachten konnte, die nach einem Selbstmordversuch aus kaltem Wasser gerettet wurden. v. Fürth (14) hat experimentell bei Kaninchen durch Abkühlung in kalten Bädern die Körpertemperatur vorübergehend auf 30° und noch darunter gebracht und danach Milchsäure im Harn gefunden.

Die Lactazidurie geht offenbar mit einer Zunahme der Blutmilchsäure einher, wie Geiger (16) beobachtet hat. Eine Folge solcher Säurevermehrung ist wohl auch die Abnahme der Alkalireserve im Blut (bei nur wenig veränderter Blutreaktion), wie sie Lode und Burtscher (19) beschrieben haben. Merkwürdigerweise haben aber Silvette und Britton (31) eine Hyperlactacidämie bei abgekühlten Katzen nicht gefunden. Vielmehr waren ihre Milchsäurewerte teils normal, teils lagen sie sogar unter dem Normalwert.

Für den Eintritt eines Glykogenzerfalls in der Skeletmuskulatur durch die Abkühlung sprechen schließlich auch die Versuche von Palladin (24) und Palladin und Kudrjawzef (25). Diese Autoren sahen nämlich bei Menschen und Kaninchen nach Abkühlung außer einer Glykosurie auch Kreatin im Harn auftreten. Diese Kreatinurie geht einher mit einer erheblichen Zunahme des Muskelkreatins (von 0,520% bis auf 0,630%), die ihr Maximum etwa 12 Stunden nach der Abkühlung erreicht und nach 48 Stunden wieder zur Norm zurückgeht. Brentano (4) hat aber gefunden, daß die Kreatinurie immer ein zuverlässiges Zeichen für einen Glykogenzerfall in der Skeletmuskulatur ist. Diese Stoffwechselstörung hat übrigens auch eine vermehrte Einbeziehung der Fette in die Verbrennungen zur Folge (5). In diesem Sinne ist wohl der Befund von Raab (27) zu deuten, der nach Unterkühlung bei Hunden eine mehrstündige Steigerung des Blutfettes fand.

Eigene Untersuchungen.

Ueberblickt man die Ergebnisse aller dieser Arbeiten, so zeigt sich, daß zwar über die nach Abkühlung auftretenden Veränderungen im Blut und im Urin (Glykosurie, Milchsäureausscheidung, Hyperglykämie und Hyperlactacidämie) auf Grund zahlreicher Arbeiten einigermaßen Uebereinstimmung herrscht. Die verhältnismäßig wenigen direkten Untersuchungen jedoch, die bisher am Leber- und Muskelglykogen angestellt wurden, sind in ihren Ergebnissen widersprechend, und scheinen wenig zuverlässig. Wir haben uns deswegen und wegen der erheblichen klinischen Bedeutung, die wir dieser Frage schon allein infolge der großen Häufigkeit des Kälteschadens beimessen, zu eigenen Untersuchungen in dieser Richtung entschlossen.

Methode: Als Versuchstiere dienten männliche weiße Ratten in gutem Ernährungszustand von etwa 160-180 g Körpergewicht. Die Tiere, die schon einige Tage vor dem Versuch besonders kohlehydratreich (vorwiegend mit gekochtem Zuckerreis) ernährt worden waren, erhielten 5 Stunden vor Beginn des Versuches 0,5 g Traubenzucker pro 100 g Körpergewicht in 25%iger wässriger Lösung durch die Schlundsonde zugeführt, um eine maximale Füllung der Kohlehydratdepots in den Organen zu erreichen. Nach der Zuckerfütterung blieben die Tiere bis zum Versuchsbeginn, also 5 Stunden lang, nüchtern.

24 Stunden vor dem Versuch wurden sie in Isolierkäfige gesetzt, von jedem Tier der Urin einzeln aufgefangen und auf seinen Kreatingehalt untersucht. Es kamen nur solche Tiere zur Verwendung, die kreatinfrei waren. Denn die Kreatinurie ist allemal der Ausdruck einer Störung im Kohlehydratstoffwechsel mit Glykogenverarmung der Skeletmuskulatur und einer Beschränkung der Fähigkeit, aus Traubenzucker Glykogen zu bilden (4, 5, 6).

Unmittelbar vor dem Beginn des Versuchs wurde die Körpertemperatur rektal gemessen. Sie liegt bei der gesunden Ratte zwischen 37 und 38°. In diesem Zeitpunkt, also gerade vor der Abkühlung, wurden als Ausgangspunkt unseres Versuches (= 0-Stundenwert) 5 Tiere getötet (Nr. 1-5) und auf ihren Blutzucker, auf Muskel- und Leberglykogen untersucht.

Dann wurde bei allen übrigen Tieren die Abkühlung vorgenommen in der Weise, daß sie in Eiswasser von etwa + 2-3° gesetzt wurden. Es wurde dabei jedesmal dafür gesorgt, daß die Tiere mit dem Kopf nicht unter Wasser kamen. Sie reagieren auf die Kälte zunächst mit starker Bewegung, Strampeln usw. Dann kommt es zu allmählicher Erschöpfung und schließlich zu einer kollapsähnlichen Ohnmacht. Wenn dieser Zustand erreicht war, 5-10 Minuten etwa nach dem Verbringen der Tiere in kaltem Wasser, wurden die Tiere aus dem Bad wieder herausgenommen, auf ein trockenes Tuch gesetzt und sofort die Temperatur gemessen. Die Temperaturmessungen wurden nach ½, 1, 1½, 2, 3 und 4 Stunden wiederholt.

Das Leber- und Muskelglykogen wurde in der Weise untersucht, daß 1, 2, 4, 9, 24 und 30 Stunden nachdem Bad je 5 Tiere getötet und die entsprechenden Organe zur Glykogenbestimmung entnommen wurden. Zu dem gleichen Zeitpunkt wurde auch die gleiche Anzahl von Kontrollen getötet, die die gleiche Vorbehandlung durchgemacht hatten

mit Ausnahme der Abkühlung, um den reinen Zeitfaktor in seinem Einfluß auf Leber- und Muskelglykogen kennenzulernen. Denn naturgemäß muß im Verlauf von 30 Stunden das Glykogen allein durch das Ausbleiben der Ernährung absinken, da alle Tiere während des Versuchs nüchtern blieben. Es hatten also die 30-Stundentiere 35 Stunden vor dem Versuch die letzte Nahrung in Form der Traubenzuckerfütterung zugeführt bekommen.

Die Tiere wurden in der gleichen Weise getötet, wie wir es früher schon beschrieben haben (26). Nachdem sie durch einen Schlag in den Nacken betäubt waren, wurden durch einen Scherenschnitt die Medulla oblongata und die Carotiden durchtrennt und das ausströmende Blut in einem Uhrglas mit etwas Natriumflorid aufgefangen. In diesem Blute wurde der Zuckergehalt bestimmt. Leber und Muskulatur zur Glykogenbestimmung wurden genau nach den früher mitgeteilten Vorschriften präpariert. Die Kreatinuntersuchung des Harns geschah ebenfalls in der seit Jahren bei uns üblichen Weise.

In einer ersten Versuchsreihe (Tab. 1) haben wir bei 5 Tieren lediglich den Einfluß der Kälte auf die Kreatinausscheidung im Harn untersucht. Die beiden ersten Tage entsprechen einer Vorperiode, die mit Sicherheit erwies, daß die Tiere vor dem Versuch kreatinfrei waren. Am frühen Vormittag des 3. Tages wurde der Abkühlungsversuch ausgeführt. Es tritt nunmehr bei allen 5 Tieren eine Kreatinurie auf, die mindestens 24 Stunden anhält. Bei 4 Tieren wird auch noch am 2. Tage nach der Abkühlung Kreatin ausgeschieden. Am 3. Tage ist nur noch bei einem Tier Kreatin zu finden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen am Kohlehydratstoffwechsel gehen aus Tab. 2 hervor. Auf der linken Hälfte finden sich die Kältetiere, auf der rechten die Kontrollen, die in genau der gleichen Weise vorbehandelt, jedoch nicht der Kälte ausgesetzt worden waren. In der ersten Abteilung der Tabelle findet sich von jedem einzelnen Kältetier das Verhalten der Körpertemperatur. Alle Tiere weisen unmittelbar nach der Abkühlung eine Temperatur von unter 22° auf, die etwa eine halbe bis eine Stunde lang nicht überschritten wird. Dabei bleibt der oben schon geschilderte komatöse Zustand mit flacher Atmung weiter bestehen. Dann kommt es zu starkem Schüttelfrost und unter dieser Erscheinung allmählich wieder zum Ansteigen der Körpertemperatur, wie die Tabelle zeigt. Erst nach

zwei Stunden erreicht sie etwa 30°. Nach drei Stunden ist sie wieder normal.

Der Blutzucker ist eine Stunde nach der Abkühlung deutlich erhöht. Nachdem die Tiere vor dem Versuch durchschnittlich einen Zuckerspiegel von 0,101 %, hatten, zeigen sie jetzt 0,131 %, während bei den Kontrollen zu dieser Zeit der Blutzucker fast genau noch dem Ausgangswert entspricht (0,106 %). Auch zwei Stunden nach dem kalten Bad ist der Blutzucker mit 0,105 % gerade noch etwas höher als bei den Kontrollen, wo er 0,095 % beträgt. Nach 4 Stunden ist der Blutzuckerspiegel wieder zur Norm zurückgekehrt und stimmt bei den Kältetieren wieder ganz mit demjenigen der Kontrollen überein.

Die Steigerung des Blutzuckers erfolgt naturgemäß auf Kosten des Leberglykogens, das in der Tat in erheblichem Ausmaß und mit ganz beträchtlicher Geschwindigkeit abnimmt. Es sinkt nämlich in der ersten Stunde nach der Abkühlung von 1,243 % auf 0,076 %, also um 93,8 %, während es bei den Kontrollen in dieser Zeit nur auf 1,195 %, d. h. um 3,7 % heruntergeht. Es kommt also fast unmittelbar nach der Abkühlung zu einer fast völligen Erschöpfung des Leberglykogens, wogegen bei den Kontrollen das Leberglykogen viel langsamer abnimmt. So ist nach zwei Stunden bei den Kontrollen noch 0,707 % Glykogen in der Leber gegen 0,080 % bei den Kältetieren. Erst etwa neun Stunden nach dem Bad (d. h. 14 Stunden nach der Zuckerfütterung) ist der Unterschied im Leberglykogen nicht mehr erheblich, 0,056 % bei den Kältetieren und 0,095 % bei den Kontrollen.

Ein grundsätzlich ähnliches Verhalten sehen wir beim Muskelglykogen: In der ersten Stunde nach dem kalten Bad eine Abnahme von 0,498 % auf 0,262 %, also um 47,4 %, während die Kontrollen in der ersten Stunde lediglich auf 0,457 %, also um 8,2 % des Ausgangswertes heruntergehen. Dieser Glykogengehalt der Muskulatur bleibt in den nächsten dreißig Stunden bei den Kältetieren fast unverändert bestehen, während bei den Kontrollen das Muskelglykogen nur ganz langsam abnimmt und erst nach etwa 24 Stunden mit dem der abgekühlten Tiere übereinstimmt.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Wir finden also nach plötzlicher intensiver Abkühlung, die zu einem Sinken der Körpertemperatur führt, eine Abnahme von Leber- und Muskelglykogen, eine vorübergehende Hyper-

glykämie und für 2-3 Tage eine Kreatinurie. Das Auftreten von Kreatin im Harn sowie die Verminderung des Muskelglykogens sind sichere Zeichen dafür, daß die Kälte zu denjenigen Schädigungen gehört, die zu einem „Symptomenkomplex des Glykogenzerfalls in der Skeletmuskulatur" führen, jener von Brentano (7) beschriebenen Stoffwechselstörung, die durch so zahlreiche Einflüsse zustandekommen kann. Zu diesem Symptomenkomplex gehört unter anderem auch die Vermehrung des Kreatins in der Muskulatur, wie sie für die Abkühlung von Palladin (24, 25) nachgewiesen worden ist. Es gehört weiter dazu eine Erhöhung des Fettumsatzes, wofür die oben schon erwähnten Untersuchungen von Raab (27) sprechen, der nach Unterkühlung eine mehrstündige Steigerung des Fettumsatzes fand.

Unter diesen Umständen liegt es nahe, die primären Auswirkungen der Kälte in der Skeletmuskulatur zu suchen. Das ist auch deswegen umso wahrscheinlicher, als die Skeletmuskulatur allein durch ihren Umfang an der chemischen Wärmeregulation den größten Anteil hat. Ist sie doch mit annähernd 40 % des gesamten Körpergewichts das größte Körperorgan. Sie versucht, so dürfen wir uns vorstellen, die Unterkühlung durch eine erhöhte Verbrennung zu kompensieren. Der sichtbare Ausdruck der gesteigerten Stoffwechseltätigkeit des Muskels in der Kälte ist das Muskelzittern, wie wir es vom Frieren kennen und wie es auch unsere Ratten zeigen, sobald sie aus dem anfänglichen komatösen Zustand nach der Abkühlung wieder zu sich kommen.

Wenn wir uns fragen, was der Muskel verbrennt, um die durch die Abkühlung verlorengegangene Wärme neu zu bilden und zu ersetzen, so dürfen wir erwarten, daß er zunächst wohl den Blutzucker dazu verwendet. Dafür spricht in der Tat die primäre Kältehyperglykämie, die auch wir in Uebereinstimmung mit mehreren anderen schon oben genannten Autoren auftreten sahen. Sie läßt sich zwanglos der primären Arbeitshyperglykämie (8) gleichsetzen, die gleichfalls als Folge erhöhten Zuckerbedarfs der Muskulatur zu Beginn intensiver Muskelarbeit einzutreten pflegt und bei Diabetikern besonders ausgesprochen ist (9). Ebenso aber wie langdauernde Fortsetzung der Muskelarbeit offenbar durch Erschöpfung der Glykogenvorräte der Leber umgekehrt zu Arbeitshypoglykämie führt (10), ebenso ist wohl auch die Kältehypoglykämie zu erklären, die von einer ganzen Reihe der oben genannten Autoren nach lange fortge-

setzter Kälteeinwirkung und besonders offenbar bei schlecht genährten Tieren beobachtet worden ist. Zum Sinken des Blutzuckers kommt es warscheinlich dann, wenn aller Zukker verbrannt ist und die Glykogenvorräte der Leber soweit erschöpft sind, daß nicht mehr genügend Zucker nachgeliefert werden kann.

Wie enorm der Zuckerbedarf des unterkühlten Organismus sein muß, geht aus der Geschwindigkeit hervor, mit der das Leberglykogen unter Kälteeinwirkung abnimmt. Diese Abnahme ist offenbar rein sekundär lediglich die Folge des gesteigerten Zuckerverbrauchs der Muskulatur. Aber die Leber verzuckert nicht nur ihr eigenes primär schon vorhandenes Depotglykogen, sondern sie verwandelt offenbar annähernd auch die Hälfte des Muskelglykogens in Zucker, das ihr — im Muskel zunächst zu Milchsäure zerfallend — in dieser Form von Blutstrom zugeführt wird. Denn der Muskel vermag ja Glykogen nicht und unter physiologischen Bedingungen auch kaum die Milchsäure zu verbrennen. Auch rein kalorisch gesehen ist die Zuckerverbrennung im Muskel deswegen ein zweckmäßiger Vorgang, weil sie erheblich mehr Wärme liefert als die anoxybiotische Milchsäurebildung, bei der nur wenig Wärme frei wird.

Damit ist aber auch die Erklärung gegeben für die Abnahme des Muskelglykogens während der Unterkühlung. Es zerfällt zu Milchsäure, die ins Blut übergeht. Dadurch kommt es offenbar auch zu der Hyperlactacidämie und zu jener Lactazidurie, wie sie von vielen oben schon genannten Autoren beschrieben worden ist. Die Milchsäure wird wohl, wie schon besprochen, in der Leber von neuem zu Glykogen bezw. zu Traubenzucker aufgebaut um dann in dieser Form von der Peripherie verbrannt zu werden.

Aus Tabelle 2 geht aber weiter noch hervor, daß die Zuckerverbrennung bezw. die Oxydation der vorhandenen Kohlehydratdepots allein nicht ausreichen kann, um die Tiere wieder auf ihre Normaltemperatur zurückzubringen. Denn zu einer Zeit, wo die Körpertemperatur noch zwischen 22 und 23° liegt, (nämlich eine Stunde nach dem Bad), haben sowohl Leber- wie auch Muskelglykogen annähernd schon ihren Tiefstand erreicht und sind fast erschöpft. Trotzdem sinkt weder der Blutzucker in nennenswertem Maße im Vergleich zu den Kontrollen, noch bleibt etwa jetzt der Vorgang der Wiedererwärmung unserer Kältetiere stehen. Vielmehr zeigt sich, daß auch nach Erschöpfung der Glykogendepots die Wärmeneubildung im

Organismus weitergeht. Denn nach weiteren zwei Stunden ist die Ausgangstemperatur mit über 37° fast von allen Tieren wieder erreicht und in dieser kurzen Zeit wird somit von allen Tieren trotz des fehlenden Glykogens durchschnittlich noch 15° Wärme gebildet.

Es ist unter diesen Umständen sehr wahrscheinlich, daß die Verbrennung der gesamten Kohlehydratvorräte des Organismus nicht ausreicht, um die verlorengegangene Wärme wieder zu ersetzen. Zwar leitet wohl die Verbrennung des zunächst vorhandenen Zuckerbestands die Wärmeneubildung ein. Der größte Teil der neugebildeten Wärme aber kann nicht dem Zucker entstammen, wenn bei einer Körpertemperatur von noch 22-23° eine Stunde nach dem Bad schon fast der gesamte Kohlehydratbestand aufgebraucht ist. Wir müssen deswegen annehmen, daß zu dieser Zeit der Umfang der Zuckerverbrennung stark zurückgeht und daß an seiner Stelle die Verbrennung von Fett tritt. Ja sehr wahrscheinlich verdankt sogar der größere Teil der neugebildeten Wärme seine Herkunft dem Fett. Auch an der Aufrechterhaltung des normalen Blutzuckerspiegels trotz Erschöpfung des Leberglykogens ist wohl in erster Linie das Fett beteiligt,, indem es neben der direkten Fettverbrennung wohl auch zu einer Umwandlung von Fett in Zucker kommt. Leider fehlen aber noch völlig Untersuchungen über das Verhalten des Fettstoffwechsels unter dem Einfluß der Abkühlung mit Ausnahme jener oben schon genannten Arbeit von Raab (27). Das gleiche gilt von dem Verhalten des Gasstoffwechsels, der uns ja auch wichtige Aufklärungen in diesem Zusammenhange bringen könnte. Wir haben oben schon die Vorgänge im arbeitenden Organismus (Blutzucker, Milchsäure, Glykogenbestände) in Parallele gesetzt zu den Verhältnissen bei Unterkühlung. Wenn es daher bei Muskelarbeit, besonders bei Untrainierten, zu starker Senkung des respiratorischen Quotienten kommt, (18,32), ja womöglich zum Auftreten von Aceton im Harn (11), so dürfen wir Aehnliches auch als Folge der Abkühlung erwarten und darin eine Bestätigung für unsere Vermutung erblicken, daß auch die Abkühlung eine erhebliche Steigerung der Fettverbrennung hervorrufen muß.

Die Stoffwechselvorgänge, die wir nach Abkühlung auftreten sehen, dürfen wir wohl als einen Ausdruck der chemischen Wärmeregulation betrachten, deren Zweck es ist, das normale Wärmeniveau möglichst schnell wieder herzustellen. Wir fragen uns, auf welchem Wege diese Regulation zustandekommt. Wenn wir dabei Hypergly-

kämie, Hyperlactacidämie, Glykogenschwund in Muskulatur und Leber, Muskelzittern und Kreatinurie auftreten sehen, so gleicht dieser Komplex von Erscheinungen in hohem Maße demjenigen, der bekanntermaßen nach Adrenalinvergiftung einzutreten pflegt. Es liegt deswegen die Vermutung nahe, daß auch die im Anschluß an Unterkühlung auftretenden Stoffwechselstörungen die Folge einer regulatorischen körpereigenen Adrenalinausschüttung sind. Daß das in der Tat der Fall ist, dafür sprechen die Untersuchungen von Geiger, der nach Splanchnikusdurchschneidung sowohl die Kältehyperglykämie (15) wie auch die Kältehyperlactacidämie (16) vermißte.

Zusammenfassung.

Plötzliche und intensive Abkühlung auf unter 22° Körpertemperatur durch Eintauchen in Eiswasser führt bei Ratten zu einer vorübergehenden mäßigen Erhöhung des Blutzuckerspiegels, zu fast völligem Schwund des Leberglykogens und zu einer Abnahme des Muskelglykogens um annähernd die Hälfte. Schließlich kommt es zu einer Kreatinurie von 2-3 Tagen Dauer.

Wir deuten diese Vorgänge als den Ausdruck der chemischen Wärmeregulation, die das Ziel hat, die verlorengegangene Wärme möglichst schnell wieder zu ersetzen. Die Wärmeneubildung erfolgt zunächst durch Verbrennung der praeformierten Kohlehydratbestände des Organismus. Jedoch spielt die Zuckerverbrennung dabei wohl nur unmittelbar nach der Abkühlung eine größere Rolle und vieles spricht dafür, daß es sehr bald zu einer fast völligen Umstellung auf eine Fettverbrennung kommt, sodaß der größte Teil der neugebildeten Wärme auf die Verbrennung von Fett zurückzuführen ist. —

Tabel

Kreatinurie nach Abk

Tier-Nr.	5. 7. 38		6. 7. 38		
	Kreatinin	Kreatin	Kreatinin	Kreatin	Kr
1	7,75 mg	—	8 mg	—	7,
2	8 mg	—	8 mg	—	8
3	8,25 mg	—	8,62 mg	—	8,
4	7,5 mg	—	7,75 mg	—	7,
5	8 mg	—	8,25 mg	—	8

e 1

ung bei Ratten.

Abkühlung					
7. 7. 38		8. 7. 38		9. 7. 38	
nin	Kreatin	Kreatinin	Kreatin	Kreatinin	Kreatin
mg	1,25 mg	7,75 mg	0,5 mg	8 mg	—
mg	1 mg	8 mg	—	8,25 mg	—
mg	1,25 mg	8,62 mg	0,38 mg	7,75 mg	—
mg	1,25 mg	8 mg	0,25 mg	8,25 mg	0,37 mg
mg	0,62 mg	8 mg	0,62 mg	8,25 mg	—

Literatur

1) Araki, Zschr. f. physiol. Chem. 16, 453 (1892).
2) Claude Bernard, Leçons de physiologie, J. B. Baillière. Paris, 1855, S. 183.
3) Boehm und Hoffmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm.,8, 375 (1878).
4) Brentano, Zschr. f. Klin. Med., 120, 249 (1932). und D.m.W., 1932, I. S. 699.
5) Brentano, Zschr. f. Klin. Med., 124, 237 (1933). und D.m.W., 1933, S. 12.
6) Brentano, Zschr. ges. exp. Med., 98, 677 (1936).
7) Brentano, Verhandlg. Dt. Ges. f. Inn. Med., 47. Kongr., S. 441 (1935). W
8) Bürger, Path. Physiologie, Jul. Springer, Berlin, 1936 S. 275.
9) Bürger, Arch. f. exp. Path. und Pharm., 87, 233 (1920).
10) Bürger, Zschr. ges. exp. Med., 5, 125 (1916).
11) Eckert, Z. Biol., 71, 137 (1920).
12) Embden, Lüthje und Liefmann, Hofmeisters Beitr., 10, 265 (1907).
13) Freund und Marchand, Arch. f. exp. Path. und Pharm., 73, 276 (1913).
14) v. Fürth, Bioch. Zschr., 64, 156 (1914).
15) Geiger, Arch. f. exp. Path. und Pharm., 121, 67 (1927).
16) Geiger, Arch. f. exp. Path. und Pharm.,170, 296 (1933).
17) Gläßner, Wien. Klin. Wo., 1906, Nr. 30 und 1909, Nr. 26.
18) Kestner, Johnson und Laubmann, Pflüg. Arch., 227, 539 (1931).
19) Lode und Burtscher, Arch. f. Hyg., 102, 304 (1929).
20) J. Löwy, Dt. Arch. f. Klin. Med., 120, 164 (1916).
21) Lusk, Amer. J. Physiol., 27, 427 (1911).
22) Moracci, Boll. Soc. ital. Biol. sper., 6, 903 (1931).
23) Oppler und Rona, Biochem. Zschr., 13, 121.
24) Palladin, Biochem. Zschr. 136, 353 (1923).
25) Palladin und Kudrjawzeff, Bioch. Zschr. 133, 89 (1922).
26) Pflug, Arch. f. exp. Path. und Pharm., 189, 64 (1938).
27) Raab, Wien. Arch. f. Inn. Med., 18, 387 (1929).
28) Rolly und Oppermann, Bioch. Zschr., 48, 200 (1913).
29) Rosenthal, Licht und Lauterbach, Arch. f. exper. Path. und Pharm., 106, 233 (1925).
30) Senator, Zschr. f. klin. Med., 67, 253 (1909).
31) Silvette und Britton, Amer. J. physiol., 100, 685 (1932).
32) Simonson, Ergebn. Physiol., 37, 321 (1936).
33) Stämmler, Krankhtsforschg., 8, 327 und 427 (1930).
34) Tulio, Arch. di Sci. biol., 14, 379 (1930).
35) Wertheimer, Pflüg. Arch., 223, 619 (1929).

Lebenslauf.

Ich, Konstantin Samaras, wurde am 10. August 1909 zu Pylos (Peloponnes) als Sohn des Antonius Samaras und seiner Ehefrau Eugenie geb. Michalakopulu geboren. Ich besuchte die Volks- und Mittelschule in Pylos und anschließend das Gymnasium in Pylos und Athen, wo ich im Jahre 1926 die Reifeprüfung ablegte. Von 1926 — 1933 studierte ich Medizin an der Universität Athen. Das Medizinische Staatsexamen bestand ich am 10. Dezember 1933 in Athen. Anschließend war ich als Volontärarzt an der I. Medizinischen Klinik in Athen tätig. Von November 1934 - Juni 1935 habe ich an dem Lazarett in Athen als Assistenzarzt gearbeitet. Danach habe ich ein Jahr lang eine eigene Praxis in Athen gehabt. Seit November 1936 befinde ich mich zu meiner weiteren Ausbildung als Volontärarzt an der II. Medizinischen Klinik der Universität Berlin.